RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml**,** gel intestinal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 20 mg de levodopa y 5 mg de carbidopa monohidrato.
100 ml contienen 2000 mg de levodopa y 500 mg de carbidopa monohidrato.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel intestinal

Gel blanco a ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

Se necesita una prueba positiva de la respuesta clínica a Duodopa administrada mediante una sonda nasoduodenal transitoria antes de implantar una sonda permanente.

4.2 Posología y forma de administración

Duodopa es un gel para una administración intestinal continua. Para la administración a largo plazo, el gel debe administrarse con una bomba portátil directamente en el duodeno o yeyuno superior a través de una gastrostomía endoscópica percutánea mediante una sonda transabdominal externa y una sonda intestinal interna. Si la gastrostomía endoscópica percutánea no es adecuada por alguna razón, se puede considerar como alternativa una gastroyeyunostomía radiológica. La realización del puerto transabdominal y los ajustes de la dosis deben llevarse a cabo en combinación con una clínica neurológica.

Se recomienda utilizar una sonda nasoduodenal transitoria para comprobar si el paciente responde a esta modalidad de tratamiento y para realizar los ajustes de la dosis antes de iniciar la terapia con una sonda permanente.

La dosis debe ajustarse hasta obtener una respuesta clínica óptima para cada paciente, lo que significa por un lado aumentar al máximo el tiempo ON (activo) funcional durante el día y, por el otro, reducir al mínimo el número de episodios OFF (inactivos) así como el tiempo OFF (bradicinesia) y minimizar también el tiempo ON con discinesia discapacitante. Véanse las recomendaciones en *Dosis.*

Duodopa debe administrarse inicialmente como monoterapia. Si es preciso, se puede tomar a la vez otra medicación para el Parkinson. Para la administración de Duodopa, sólo debe utilizarse la bomba CADD-Legacy de Duodopa (CE 0473). *Junto con la bomba portátil se facilita un Manual con las instrucciones de uso.*

El tratamiento con Duodopa puede interrumpirse en cualquier momento retirando la sonda y dejando que la herida se cure. Luego se debe continuar el tratamiento con medicamentos orales que incluyen levodopa/carbidopa.

Dosis

La dosis total diaria de Duodopa se compone de tres dosis ajustadas individualmente: dosis matinal en bolo, dosis continua de mantenimiento y dosis adicional en bolo.
<u>Dosis matinal.</u>
La dosis matinal en bolo se administra mediante la bomba para conseguir rápidamente un nivel terapéutico (en 10-30 minutos). La dosis deberá basarse en la dosis de levodopa que el paciente tomaba por vía oral en la mañana más la cantidad necesaria para rellenar el volumen de la sonda. La dosis matinal total suele ser de 5-10 ml, correspondientes a 100-200 mg de levodopa. La dosis total matinal no deberá superar los 15 ml (300 mg de levodopa).
<u>Dosis continua de mantenimiento.</u>
La dosis de mantenimiento es ajustable a razón de 2 mg/hora (0,1 ml/hora). La dosis debe ser calculada según la dosis de levodopa que el paciente tomaba por vía oral. Si se interrumpe la administración de medicamentos complementarios, la dosis de Duodopa deberá ajustarse nuevamente. La dosis de mantenimiento se ajusta individualmente. Debería mantenerse en un intervalo de 1-10 ml/hora (20-200 mg levodopa/hora) y suele ser de 2-6 ml/hora (40-120 mg levodopa/hora). La dosis diaria máxima recomendada es 200 ml (ver sección 4.4). En casos excepcionales, puede ser necesaria una dosis más elevada.

Ejemplo:
La administración diaria de levodopa como Duodopa: 1.640 mg/día.
Dosis en bolo matinal: 140 mg = 7 ml (excluyendo el volumen para llenar la sonda intestinal).
Dosis continua de mantenimiento: 1.500 mg/día.
1500 mg/día: 20 mg/ml = 75 ml de Duodopa al día.
La administración se calcula en 16 horas: 75 ml/16 horas = 4,7 ml/hora.

<u>Dosis adicional en bolo.</u>
Debe administrarse según si el paciente se encuentra hipocinético durante el día. La dosis adicional debe ajustarse de forma individualizada, y normalmente es de 0,5 hasta 2 ml.
En raras ocasiones, puede ser necesaria una dosis más elevada.

Si la necesidad de dosis adicionales excede de 5 veces al día, la dosis de mantenimiento deberá aumentarse.

Tras establecer las dosis, durante varias semanas deben realizarse ajustes finos de la dosis matinal en bolo, la dosis de mantenimiento y las dosis adicionales en bolo. Si está médicamente justificado, Duodopa puede administrarse durante la noche.

Monitorización del tratamiento.
Un deterioro súbito en la eficacia del tratamiento con fluctuaciones motoras recurrentes debe conducir a la sospecha de que la sonda se ha movido del duodeno al estómago. La ubicación de la sonda debe determinarse mediante rayos X y el extremo de la sonda deberá volver a colocarse en el duodeno bajo control radiológico.

Población pediátrica
Duodopa no tiene indicaciones adecuadas para su uso en niños y en adolescentes.

Población geriátrica
Hay una considerable experiencia en el uso de levodopa/carbidopa en pacientes ancianos. Las recomendaciones de dosificación indicadas con anterioridad reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia.

Insuficiencia renal/hepática
No precisa ajuste de la dosis (Véase las secciones 4.3 y 4.4).

Interrupción del tratamiento
Los pacientes deberán ser observados cuidadosamente en caso de que se requiera una reducción súbita de la dosis o si llega a ser necesaria la suspensión del tratamiento con Duodopa, y especialmente si los pacientes están tomando antipsicóticos. Ver sección 4.4.

En aquellos casos de *sospecha o diagnóstico* de demencia con disminución del umbral de confusión o si es necesario retirar la bomba, esta deberá ser manejada sólo por el personal de enfermería o bien por un familiar cercano capaz de hacerlo.

De acuerdo con el Manual de instrucciones, cuando un cartucho vaya a ser utilizado deberá estar conectado a la bomba portátil. El sistema así constituido deberá entonces conectarse a la sonda nasoduodenal o al puerto transabdominal/sonda duodenal para la administración. Los cartuchos con el medicamento son para un solo uso y no deberán usarse durante más de un día (hasta 16 horas), aunque quedara algún resto de medicamento. Los cartuchos abiertos no se deben volver a utilizar.
En proximidad de la fecha de caducidad, el gel puede volverse ligeramente amarillo. Este cambio no afecta a la concentración del fármaco o al tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

Duodopa está contraindicado en pacientes con:
- Hipersensibilidad a levodopa, carbidopa o cualquiera de los excipientes
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Insuficiencia hepática y renal graves
- Insuficiencia cardíaca grave
- Arritmia cardíaca grave

- Accidente cerebrovascular agudo
- Los inhibidores no selectivos de la MAO y los inhibidores selectivos tipo A de la MAO no deben administrarse simultáneamente y deberán retirarse al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento con Duodopa, ver sección 4.5.
- Aquellas situaciones en las que los adrenérgicos están contraindicados, por ejemplo, feocromocitoma, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Varias advertencias y precauciones mencionadas a continuación son genéricas para la levodopa y, por tanto, también para Duodopa:

- No se recomienda Duodopa para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.
- El tratamiento con Duodopa debe administrarse con cuidado en pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves, asma bronquial, enfermedades renales, hepáticas o endocrinológicas o antecedentes de ulcera péptica o de convulsiones.
- En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias nodales o ventriculares residuales, debe monitorizarse la función cardiaca con especial cuidado durante el período de ajustes iniciales de la dosis.
- Todos los pacientes tratados con Duodopa deben monitorizarse para observar sí se desarrollan cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis previa o actual deben tratarse con precaución.
  - La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueantes del receptor de la dopamina, especialmente los antagonistas del receptor D_2 deberá realizarse con cuidado y el paciente deberá ser observado con atención con respecto a la pérdida del efecto antiparkinsoniano o el empeoramiento de los síntomas parkinsonianos, ver sección 4.5.
- Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto deben ser tratados con Duodopa con precaución, manteniendo la presión intraocular bien controlada y a los pacientes monitorizados para detectar cualquier cambio en la presión intraocular.
- Duodopa puede inducir hipotensión ortostática. Por lo tanto, Duodopa debe administrarse con precaución en pacientes que están tomando otros medicamentos que pueden producir hipotensión ortostática, ver sección 4.5.
- La Levodopa ha sido asociada a somnolencia y episodios de sueño súbito en pacientes con enfermedad de Parkinson y, por tanto, debe tenerse precaución cuando se conduce y se manejan máquinas.
- Se ha comunicado un conjunto de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (SNM), incluida rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (p. ej., agitación, confusión, coma) y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica cuando se han retirado bruscamente medicamentos antiparkinsonianos. En raras ocasiones en pacientes con enfermedad de Parkinson se han observado rabdomiólisis secundaria al síndrome neuroléptico maligno o discinesias graves. Por lo tanto, será necesario observar con atención a los pacientes cuando se reduzca o suspenda bruscamente la dosis de combinaciones de levodopa/carbidopa, y especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos. No se han comunicado ni SNM ni rabdomiólisis asociadas al tratamiento con Duodopa.
- Se han comunicado casos de patología de juego, aumento de la libido e hipersexualidad en pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la enfermedad Parkinson, incluyendo levodopa/cardiodopa

- Si se necesita anestesia general, el tratamiento con Duodopa puede continuarse siempre que al paciente se le permita tomar líquidos y medicamentos por vía oral. Si el tratamiento debe suspenderse temporalmente, Duodopa puede reiniciarse a la misma dosis que antes en cuanto se permita la ingesta oral.
- Puede ser necesario reducir la dosis de Duodopa para evitar las discinesias inducidas por levodopa.
- Se recomienda controlar periódicamente las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento a largo plazo con Duodopa.
- Duodopa contiene hidrazina, un producto de degradación de carbidopa que puede ser genotóxico y posiblemente carcinogénico. La dosis diaria media recomendada de Duodopa son 100 ml, que contienen 2 g de levodopa y 0,5 g de carbidopa. La dosis diaria máxima recomendada son 200 ml. Esto incluye hidrazina hasta una exposición media de 4 mg/día, con un máximo de 8 mg/día. La significancia clínica de esta exposición a la hidrazina es desconocida.
- Antecedentes de cirugía en la parte superior del abdomen pueden dificultar la realización de la gastrostomía/yeyunostomía.
- Una capacidad reducida del paciente para manejar el sistema (bomba, conexiones de la sonda) puede llevar a complicaciones. En tales pacientes, un cuidador (p. ej., enfermera, ayudante de la enfermera o un familiar cercano) debe ayudar al paciente.
- Un empeoramiento súbito o gradual de la bradicinesia puede indicar una obstrucción en el dispositivo por la razón que sea y debe explorarse.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Duodopa. Las interacciones siguientes son conocidas por la combinación genérica de levodopa/carbidopa.

Hay que tener cuidado en la administración simultánea de Duodopa con los siguientes medicamentos:

Antihipertensivos
Se ha producido hipotensión postural cuando se han añadido combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya estaban recibiendo antihipertensivos. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos
En raras ocasiones se han comunicado reacciones adversas, incluidas la hipertensión y la discinesia, producidas por la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos y preparados con carbidopa/levodopa (Ver sección 4.3).

Anticolinérgicos
Los anticolinérgicos pueden actuar sinérgicamente con la levodopa para disminuir el temblor. Sin embargo, el uso combinado puede exacerbar los movimientos involuntarios anormales. Los anticolinérgicos pueden disminuir los efectos de la levodopa retrasando su absorción. Un ajuste de la dosis de Duodopa puede ser necesario.

Inhibidores de la COMT (tolcapona, entacapona)
El uso simultáneo de inhibidores de la COMT (catecol-O-metil transferasa) y Duodopa puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. La dosis de Duodopa puede precisar ajuste.

Otros medicamentos
Los antagonistas del receptor de la dopamina (algunos antipsicóticos, p. ej., fenotiacinas, butirofenonas y risperidona y antieméticos, p. ej., metoclopramida), benzodiacepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con Duodopa deben ser observados cuidadosamente con respecto a la pérdida de respuesta terapéutica.

Duodopa puede tomarse simultáneamente con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO, que sea selectivo para la MAO tipo B (por ejemplo, selegilina-HCl).
El uso simultáneo de selegilina y levodopa-carbidopa se ha asociado a hipotensión ortostática grave.

La amantadina tiene un efecto sinérgico con la levodopa y puede aumentar los acontecimientos adversos relacionados con la levodopa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de Duodopa.

Los simpaticomiméticos pueden aumentar los acontecimientos adversos cardiovasculares relacionados con la levodopa.

La levodopa forma un quelato con el hierro en el tubo digestivo que conduce a menor absorción de la levodopa.

Debido a que la levodopa compite con determinados aminoácidos para su absorción, ésta puede verse alterada en pacientes con dieta rica en proteínas.

No se ha estudiado el efecto de la administración de antiácidos y Duodopa sobre la biodisponibilidad de la levodopa.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos adecuados sobre el uso de levodopa/carbidopa en mujeres embarazadas. Los datos de estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase la sección 5.3). El posible riesgo para seres humanos es desconocido. No debe usarse Duodopa durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia
La levodopa se excreta en la leche materna. Hay pruebas de que la lactancia se suprime durante el tratamiento con levodopa. Se desconoce si la carbidopa se excreta en la lecha materna humana. Los estudios en animales han demostrado que la carbidopa se excreta en la leche materna. Se desconoce la seguridad de la levodopa y la carbidopa en lactantes. No usar Duodopa durante la lactancia materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La levodopa y la carbidopa pueden producir mareos y hipotensión ortostática. Por tanto, debe tenerse precaución al conducir o usar máquinas. Los pacientes tratados con Duodopa que

presenten somnolencia y/o episodios de sueño súbito deben ser advertidos de abstenerse de conducir o realizar actividades en las que una vigilancia disminuida puede ponerles, a ellos o a terceros, en peligro de sufrir lesiones graves o muerte (como manejar máquinas) hasta que se hayan resuelto dichos episodios, ver también la sección 4.4.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con levodopa/carbidopa son las debidas al efecto neurofarmacológico central de la dopamina. Estas reacciones pueden reducirse al disminuir la dosis de levodopa.

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Frecuente ≥1/100, <1/10	Poco Frecuente ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raro <1/10.000 incl. casos aislados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia	Agranulocitosis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso		
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, confusión, pesadillas, somnolencia, cansancio, insomnio, depresión con muy raramente intentos de suicidio, euforia, demencia, episodios psicóticos, sensación de estimulación.		Agitación, miedo, reducción de la capacidad de pensamiento, desorientación, aumento de la libido, entumecimiento	
Trastornos del sistema nervioso	Discinesias, movimientos coreoatetóticos y distonía, episodios “ON-OFF”, mareos, bradicinesia	Ataxia, aumento del temblor de las manos	Síndrome neuroléptico maligno, parestesias, caídas, defectos en la coordinación	

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Frecuente ≥1/100, <1/10	Poco Frecuente ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raro <1/10.000 incl. casos aislados
	(episodios “ON-OFF”)[1], somnolencia[2].		motora, trismo, cefalea, convulsiones	
Trastornos oculares			Visión borrosa, blefarospasmo (ver sección 4.9), activación de un síndrome de Horner latente, visión doble, dilatación pupilar, crisis oculógiras	
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, latidos irregulares			
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática, propensión al desmayo, sincope	Hipertensión	Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Ronquera, dolor torácico	Disnea, patrón respiratorio anormal	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, sequedad de boca, sabor amargo	Estreñimiento, diarrea, sialorrea, disfagia, flatulencia	Dispepsia, dolor gastrointestinal, saliva oscura, bruxismo, hipo, sangrado digestivo, escozor de la lengua, ulceración duodenal	

[1] Bradicinesia (episodios “ON-OFF”) puede aparecer algunos meses o incluso años después del comienzo del tratamiento con levodopa y está probablemente relacionada con la progresión de la enfermedad. Puede ser necesario adaptar la dosis y los intervalos de dosis.

[2] Levodopa/carbidopa están relacionadas con somnolencia y se han asociado muy raramente con excesiva somnolencia durante el día y el inicio de episodios de sueño repentinos.

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Frecuente ≥1/100, <1/10	Poco Frecuente ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Muy raro <1/10.000 incl. casos aislados
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema	Angioedema, urticaria, prurito, enrojecimiento facial, pérdida de -pelo, exantema, aumento de la sudoración, líquido de sudoración oscuro, melanoma maligno, púrpura de Schönlein-Henoch	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Orina oscura	Retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo	
Trastornos generales y problemas en el lugar de la administración		Debilidad, malestar		

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas a las combinaciones de levodopa / carbidopa como Duodopa:
En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluida la levodopa/carbidopa, en especial a dosis altas, se han descrito casos de juego patológico, aumento de la líbido e hipersexualidad, en general reversible al reducir la dosis o cesar el tratamiento.

Valores de laboratorio: Se han comunicado las siguientes anormalidades de laboratorio en el tratamiento con levodopa/carbidopa y, por tanto, deberán tenerse en cuenta al tratar a pacientes con Duodopa: aumento de nitrógeno ureico, fosfatasas alcalinas, S-AST, S-ALT, LDH, bilirrubina, azúcar en sangre, creatinina, ácido úrico y prueba de Coombs positiva y valores disminuidos de hemoglobina y hematócrito. Se han comunicado casos de leucocitos, bacterias y sangre en la orina. Levodopa/carbidopa y, por tanto, Duodopa, pueden producir resultados falsos positivos cuando se usa una tira reactiva para la cetona urinaria; esta reacción no se altera si se

lleva a ebullición la muestra de orina. El empleo de métodos que utilizan la glucosa oxidasa puede dar resultados falsos negativos para la glucosuria.

El sistema de administración: Las complicaciones con el sistema de administración son muy frecuentes (≥ 1/10), p.e. goteo en el conector, desplazamiento de la sonda intestinal. El desplazamiento de la sonda enteral hacia al estómago conlleva la reaparición de fluctuaciones motoras (debido al vaciado gástrico errático de Duodopa en el intestino delgado). En general, la recolocación de la sonda puede realizarse mediante una guía para dirigir la sonda hacia el duodeno en fluoroscopia. La oclusión, nudos o pliegues de la sonda intestinal causan señales de alerta de la bomba debido al aumento de presión. Las oclusiones suelen remediarse inyectando agua del grifo en la sonda; la torsión de la sonda, nudos o el desplazamiento de la sonda puede precisar el reajuste. Si se produce un fallo completo de la sonda intestinal o de la bomba, el paciente debe ser tratado con levodopa/carbidopa oral hasta que se resuelve el problema. El estoma suele curarse sin complicaciones. Sin embargo, poco después de la cirugía pueden producirse dolor abdominal, infección y fuga del fluido gástrico; rara vez son un problema a largo plazo. Las complicaciones registradas incluyen perforación de las estructuras anatómicas adyacentes, en particular durante la colocación del PEG, y el sangrado, infección de la herida (la complicación más frecuente) y peritonitis.Las infecciones locales alrededor del estoma se tratan de forma conservadora con un desinfectante Rara vez se necesita el tratamiento con antibióticos.

4.9 Sobredosis

Los síntomas clínicos más importantes de una sobredosis con levodopa/carbidopa son distonía y discinesía. Los blefaroespasmos pueden ser un signo precoz de sobredosis**.**

El tratamiento de una sobredosis aguda de Duodopa es en general el mismo que el de una sobredosis aguda de levodopa. Sin embargo, la piridoxina no tiene efecto sobre la reversión de la acción de Duodopa. Debe usarse monitorización electrocardiográfica y debe observarse cuidadosamente al paciente respecto al desarrollo de arritmias cardíacas; si es necesario, debe administrarse un tratamiento antiarrítmico adecuado. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente tomara otros medicamentos junto con Duodopa. Hasta la fecha, no se ha publicado experiencia con la diálisis, por lo que se desconoce su valor en el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiparkinsonianos, levodopa e inhibidor de la descarboxilasa. Código ATC: N04BA02.
Duodopa es una combinación de levodopa y carbidopa (proporción 4:1) en un gel para la perfusión enteral continua en estados avanzados de la enfermedad del Parkinson con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia. La levodopa alivia los síntomas de la enfermedad de Parkinson tras su decarboxilación a dopamina en el cerebro. La carbidopa, que no traspasa la barrera hemato-encefálica, inhibe la descarboxilación extracerebral de la levodopa, lo

que hace que haya una mayor cantidad de levodopa disponible para el transporte al cerebro y para su transformación en dopamina. Sin la administración simultánea de carbidopa, se necesitarían cantidades mucho mayores de levodopa para obtener el efecto deseado.
La perfusión enteral con Duodopa reduce las fluctuaciones motoras y aumenta el tiempo "ON" (activo) de los pacientes en estados avanzados de la enfermedad de Parkinson que hayan recibido anteriormente un tratamiento oral con levodopa asociada a un inhibidor de la descarboxilasa durante muchos años. Las fluctuaciones motoras y las hiper/discinesias se reducen debido al hecho de que las concentraciones en plasma de levodopa se mantienen a un nivel estable dentro de la ventana terapéutica individual. El efecto terapéutico sobre las fluctuaciones motoras e hiper/discinesias a menudo se consigue durante el primer día de tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Duodopa se administra a través de una sonda introducida directamente en el duodeno. La levodopa se absorbe rápida y eficazmente desde el intestino a través de un sistema de transporte de alta capacidad para los aminoácidos. La levodopa administrada como Duodopa tiene la misma biodisponibilidad que la levodopa administrada en comprimidos (81-98 %). La variación de concentración en plasma en un individuo y entre individuos es considerablemente inferior con Duodopa, debido a que se administra de forma enteral continua, de modo que la velocidad de vaciado gástrico no influye en la tasa de absorción. Con una dosis matutina inicial alta de Duodopa, el nivel terapéutico de levodopa en plasma se alcanza en 10-30 minutos.

Distribución
La levodopa se administra conjuntamente con carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa que aumenta la biodisponibilidad y reduce la eliminación de levodopa. La eliminación y volumen de distribución de levodopa es de 0,3 l/hora/kg y 0,9-1,6 l/kg respectivamente cuando se administra junto con un inhibidor de la descarboxilasa. La unión de levodopa a las proteínas plasmáticas no es significativa.

Metabolismo y eliminación
La semivida de eliminación de la levodopa es aproximadamente de 1-2 horas. La levodopa se elimina completamente a través del metabolismo, y los metabolitos formados se excretan principalmente en la orina. Se conocen cuatro vías metabólicas, siendo la descarboxilación la predominante en el metabolismo de la levodopa administrada sin un inhibidor enzimático. Cuando se administra levodopa junto con carbidopa, se inhibe la enzima descarboxilasa, de forma que el metabolismo vía catecol-O-metiltransferasa (COMT) se convierte en la ruta metabólica dominante.

Relación farmacocinética-farmacodinámica
La disminución de las fluctuaciones de la concentración plasmática de levodopa redunda en una disminución de las fluctuaciones de la respuesta al tratamiento. La dosis de levodopa varía considerablemente en los estados avanzados de la enfermedad de Parkinson, y es importante ajustar la dosis individualmente a partir de la respuesta clínica. Con Duodopa no se ha observado el desarrollo de tolerancia con el paso del tiempo. Por el contrario, muchos pacientes, tras un periodo de tratamiento satisfactorio con Duodopa, pueden obtener una respuesta clínica satisfactoria con una dosis inferior de levodopa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios no clínicos no revelan un riesgo especial para los humanos en base a los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad para la reproducción.
En los estudios de toxicidad reproductiva, tanto la levodopa como la combinación de carbidopa/levodopa han producido malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

La hidrazina es un producto de degradación de la carbidopa. En los estudios en animales, la hidrazina demostró una toxicidad sistémica notable, en particular por inhalación. Estos estudios demostraron que la hidrazina es hepatotóxica, tiene toxicidad sobre el SNC (aunque no se ha descrito después de la administración oral), y es genotóxica así como carcinogénica (ver también sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carmelosa sódica
Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 15 semanas.
Una vez abierto: Usar inmediatamente. Desechar la porción no usada.

La estabilidad químico-física durante el uso del producto ha sido demostrada durante 16 horas a 40ºC.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en nevera (entre 2ºC y 8°C).

Mantener el cartucho en la caja con el fin de proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cantidad total de 100 ml en bolsa de PVC dentro de un cartucho de plástico duro protector, caja con 7 cartuchos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los cartuchos son de un solo uso.
No reutilizar un cartucho abierto.

Los cartuchos vacíos/usados deben devolverse a la farmacia para ser destruidos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1. ABBVIE FARMACÉUTICA, S.L.U, AVDA DE BURGOS, 91, 28050 MADRID

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.547

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Febrero de 2005
Fecha de la última revalidación: 21 Enero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2012